

Gubitak tjelesne težine kod različitih vrsta tumora

31- 40%

- NHL s dobrom prognozom
- Karcinom dojke
- Sarkomi

48 – 61%

- Karcinom pluća
- Kolorektalni karcinom
- Karcinom prostate
- NHL s lošom prognozom

83 – 87%

- Karcinom pankreasa
- Karcinom želuca

Razlozi gubitka tjelesne mase kod bolesnika s rakom

- Mehanička obstrukcija (tumori ORL područja, jednjaka, želuca, GI trakta)
- Neželjene posljedice liječenja
- Psihosocijalni razlozi
- Tumorski učinci

Učinci kemoterapije

- Mučnina/povraćanje
- Diareja
- Promijenjen osjet okusa
- Odbojnost prema hrani

Gubitak elektrolita
Dehidracija

Gubitak težine

Anoreksija/kaheksija

Učinci radioterapije

**Lokalizacija tumora
Primjenjeno liječenje**

glava, vrat, medijastinum

Značajan učinak

abdominalna RT

smanjeno stvaranje sline
disfagija / odinofagija
infekcije usne šupljine

ulceracije
dijareja
mučnina/povraćanje
krvarenje

Mehanizmi kaheksije

domaćin

TNF alpha
IL 1, IL 6
C - reaktivni protein
interferon alpha

povećan
metabolizam

smanjena sinteza
proteina i masti

lipoliza

gubitak apetita

anoreksija
kaheksija
astenija

smanjena kvaliteta
života
psihosocijalni distress
smrt

tumor

proteolitički čimbenik
čimbenik mobilizacije
lipida
toksohormon L - 2
serotonin
bombazin

Posljedice kaheksije

Pad tolerancije na terapiju i učinkovitosti liječenja

- smanjenje otpornosti prema infekcijama
- nemogućnost ordinacije odgovarajućeg protokola liječenja
- posljedično, manja učinkovitost liječenja

Smanjenje tjelesne izdržljivosti organizma

- nemogućnost obavljanja uobičajenih životnih aktivnosti
- ograničena samostalnost bolesnika

Pogoršanje psihičkog stanja

- pojačan nemir i depresija
- gubitak želje za liječenjem i životom
- otežano funkcioniranje u obitelji i društvu

Cilj liječenja

- Porast apetita i količine resorbirane hrane
- Porast TT, obnova masnog i mišićnog tkiva
- Prekid negativnog "začaranog kruga"
- Omogućavanje primjene antitumorskog liječenja i podnošenja takvog liječenja

Postupak liječenja

- Odgovarajuća prehrana i farmakološko liječenje čini osnovu terapije
- Važno je s liječenjem započeti rano
- Prepoznavanje prijeteće kaheksije - praćenje dinamike gubitka tjelesne težine

Prilagodba načina prehrane

- Hranu treba uzimati u malim obrocima, u tekućem stanju. Često se uvode gotovi, kalorijski bogati pripravci koji služe kao dodatak prehrani (pr. Prosure, Glucerna)
- Alternativni načini hranjenja (gastro- ili jejunostoma)
- Parenteralna prehrana

Djelotvorni lijekovi u liječenju tumorske kaheksije

- Kortikosteroidi (brzi i kratkotrajni učinak)
- Megestrol acetat (brzi+spori učinak, doze)
- Medroksiprogesteron acetat
- Metoklopramid

Megestrol acetat (gestagen)

- Povećava apetit i s tim u vezi unos kalorija, povećava tjelesnu težinu i nutritivni status, smanjuje umor, poboljšava subjektivno stanje
- Doze od 400 do 800 mg/dan

Mehanizmi djelovanja megestrola

- Poboljšanje apetita (stimulacija neuropeptida Y)
- Inhibicija citokina (IL-1, IL-6, TNF-alfa)
- Glukokortikoidna aktivnost

Megestrol acetat

- U bolesnika na kemoterapiji
 - smanjuje potrebu redukcije doze kemoterapijskih lijekova i odgode ciklusa
- U bolesnika na radioterapiji
 - smanjuje gubitak težine i poremećaj nutritivnog statusa
 - očuvan nutritivni status važan je za bolesnikovu kvalitetu života i regeneraciju oštećenja zdravog tkiva
- U palijativne svrhe
 - mogućnost izbjegavanja hospitalizacije i parenteralne prehrane

Eikosapentenoična kiselina

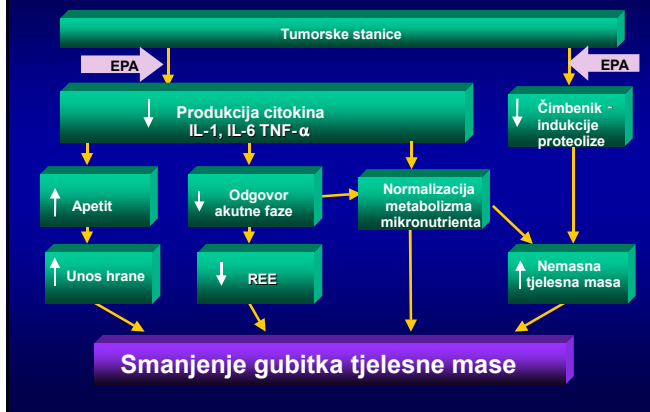
EPA



- Omega-3 visoko nezasićena masna kiselina
- Glavni izvor riblje ulje
- Srednji dnevni unos 0.25 gr



Mehanizam djelovanja EPA



EPA dovodi do..

- Smanjenja upalnog odgovora
- Smanjenja produkcije proupalnih citokina
- Smanjenja razine/aktivnosti čimbenika indukcije proteolize
- Smanjenja tumorom inducirane kaheksije
- Povećanja preživljenja

Zajedno

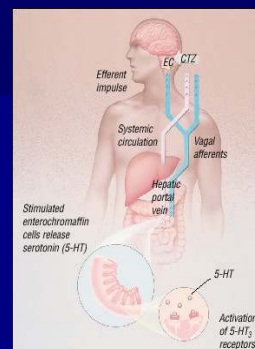
- Odgovarajuća prehrana – EPA+
- Odgovarajući lijekovi – megestrol acetat +
- Odgovarajući liječnici - **Vi**



Mučnina i povraćanje

- Među najčešćim i najneugodnijim simptomima i znakovima koji se javljaju u bolesnika oboljelih od maligne bolesti
- Jedan od vodećih uzroka ambulantnog ili bolničkog prijema bolesnika radi ordinacije parenteralne suportivne terapije

Centar za povraćanje nalazi se u retikularnoj formaciji u moždanom deblu



Proposed peripheral and central pathways for initiation of the emetic response. Following release of 5-HT (serotonin) in the gut, 5-HT₃ receptors are activated, and impulses are transmitted to the CTZ and/or emetic center (EC) via vagal afferents. 5-HT may also stimulate the CTZ through the systemic circulation.²³

- Informacije iz receptorskih područja (gastrointestinalni trakt, korteks, vestibularni aparat, kemoreceptorska okidačka zona koja se nalazi u produženoj moždini i nucleus tractus solitariusu (jezgra nervusa vagusa u produženoj moždini) pristižu u centar za povraćanje
- Povraćanje se odvija refleksno putem koordinirane aktivnosti probavnog trakta, ošita i trbušnih mišića

- Najvažniji neurotransmiteri odgovorni za refleks povraćanja su dopamin i serotonin te se centralni i periferni blokatori njihovih receptora koriste kao antiemetici

Etiologija mučnine i povraćanja

Liječenje kemoterapijom

Opstrukcija crijeva uzrokovana tumorskom infiltracijom ili pritiskom izvana

Uznapredovala jetrena bolest - jetrene metastaze

Zatajenje bubrega

Abdominalna radijacijska terapija

Povećani intrakranijski tlak

Hiperkalcemija

Druga terapija, posebno analgetska

Benigne bolesti želuca

Dijagnostika mučnine i povraćanja

- Opseg dijagnostičke obrade ovisi o pretpostavljenom uzroku poremećaja i općem stanju pacijenta
 - anamneza
 - fizikalni pregled
 - laboratorijske pretrage (urea, kreatinin, bilirubin, jetrene transaminaze, albumin, elektroliti, acidobazni status)
 - radiološke pretrage (nativni abdomen, UZ ili CT trbuha, CT glave itd.)

Osobitosti mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom

- Emetogeni potencijal primjenjenog citostatika odnosno kombinacije citotoksičnih lijekova
- Ranije podnošenje kemoterapije
 - ukoliko pri prethodnom liječenju nije postignuta adekvatna kontrola emeze veća je incidencija mučnine i povraćanja kod sljedećih aplikacija kemoterapije unatoč ordiniranoj antiemetskoj profilaksi

- Bolesnici koji konzumiraju alkohol u manjem broju slučajeva doživljavaju mučninu i povraćanje
- Žene, mladi i pojedinci s anamnezom bolesti putovanja imaju veću incidenciju kemoterapijom uzrokovane emeze

Obzirom na vremensku pojavu povraćanja tijekom kemoterapijskog ciklusa razlikujemo

Akutnu emezu

sat ili dva nakon ordinacije terapije do 24 sata nakon primjene terapije

Odgodenu emezu

mučnina i povraćanje koji se javljaju ili perzistiraju više od 24 h nakon primjene kemoterapije

Anticipatornu emezu

povraćanje koje prethodi ordinaciji kemoterapije kao reakcija na ranije neuspješno suzbijenu mučninu i povraćanje

Refraktornu emezu

nemogućnost suzbijanja povraćanja usprkos adekvatno ordiniranoj antiemetskoj zaštiti, kod pojedinaca koji su iskusili povraćanje većeg intenziteta u prethodnim kemoterapijskim ciklusima

Liječenje mučnine i povraćanja

Dijetetske mjere

Medikamentozno liječenje

Dijetetske mjere

- Izbjegavati sredine gdje se sprema hrana da bi se izbjegao provokativni faktor mirisa hrane
- Hranu uzimati u malim ali čestim obrocima
- Preporučuju se hladna i ne previše začinjena jela
- Unositi dovoljnu količinu tekućine

Medikamentozno liječenje

BLOKATORI DOPAMINSKIH RECEPTORA-pr. **Metoklopramid (Reglan)**

- U visokim dozama blokira i 5-HT3 receptore
- Djeluje primarno prokinetički na gastrointestinalni trakt pa je djelotvoran u slučajevima funkcionalne opstrukcije crijeva, staze hrane u želucu, ali i kod postkemoterapijske mučnine i povraćanja.
- Uobičajeno doziranje je 3 puta dnevno po 10 mg, može se dati i i.v.

ANTAGONISTI SEROTONINSKIH RECEPTORA (5-HT3)

Ondansetron (Zofran), granisetron (Kytril), dolasetron (Anzemet), tropisetron (Navoban), palonosetron (Aloxi)

- Visoko učinkoviti lijekovi
- Djeluju centralno i periferno, u gastrointestinalnom traktu blokadom n. vagusa
- Kombinacija jednog od ovih lijekova s deksametazonom u premedikaciji (30 min prije) pred aplikaciju kemoterapije s predstavlja najbolju kombinaciju za sprječavanje i akutne i odgođene postkemoterapijske emeze

DEKSAMETAZON

- U dozi od 4-20 mg dnevno se koristi za sprječavanje postkemoterapijske mučnine i povraćanja
- Kod aplikacije slabije emetogenih citostatika (razine 1 i 2) može se koristiti kao jedini antiemetik
- U emetogenijim protokolima koristi se u kombinaciji s metoklopramidom odnosno blokatorima serotoninskih receptora
- Protiv odgođene mučnine i povraćanja obiteljski liječnik može ordinirati učinkovitu kombinaciju peroralnog kortikosteroida (npr. Decortina) s metoklopramidom

HALOPERIDOL I DROPERIDOL

- Blokatori dopaminergičkih receptora u središnjem živčanom sustavu
- Djelotvorni kod suzbijanja povraćanja uzokovanog kemijskim uzrocima (lijekovi, kemoterapija, hiperkalcemija, hiponatremija, metabolički poremećaji u bubrežnom zatajenju i dr.)
- Haloperidol (Haldol) se može dati peroralno (1 mg navečer) ili i.v. 1-3 mg svakih 4 – 6 sati
- Zbog svojih nuspojava, od kojih su najčešće sedacija, distoničke reakcije i hipotenzija, rjeđe se koristi

BENZODIAZEPINI

- Nemaju direktno antiemetsko djelovanje, dodaju se klasičnim antiemetikima
- Osobito važni u preveniranju anticipatorne mučnine/povraćanja
- Najčešće se koristi lorazepam (Lorsilan) u dozi od 0.5-3 mg/m² i.v. Izaziva dugotrajnu sedaciju
- Liječnik obiteljske medicine može, pogotovo kod tjeskobnih pacijenata, ordinirati diazepam, u dozi 5 – 10 mg peroralno u kombinaciji s antiemetikom

Hematološka toksičnost

- Leukopenija/neutropenija
- Anemija
- Trombocitopenija
- Febrilna neutropenija

Leukopenija

- PRED APLIKACIJU KEMOTERAPIJE BROJ LEUKOCITA U KRVI NE SMIJE BITI MANJI OD $3 \times 10^9/L$
- Najčešće posljedica oštećenja koštane srži citostatskom terapijom ili rjeđe zračenjem
- Rezultat infiltracije koštane srži tumorskim tkivom

- U slučajevima postiradijacijske mijelofibroze i infiltracije koštane srži tumorom često nalazimo pancitopeniju, tj. pad broja svih krvnih stanica.
- Do pada broja leukocita i trombocita najčešće dolazi između 10. i 14. dana od aplikacije kemoterapije i označava se nazivom **nadir**

Neutropenija

- PRED APLIKACIJU KEMOTERAPIJE BROJ NEUTROFILA U KRVI NE SMIJE BITI MANJI OD $1.5 \times 10^9/L$
- Predisponira pacijenta za razvoj infekcija
- Klinički važna neutropenija je ona stupnja 3 i 4, dakle kada su neutrofili manji od $1 \times 10^9/l$

OBAVEZNO KONTROLIRATI KKS, DKS 10-14 DANA OD PRIMJENE KEMOTERAPIJE!

Febrilna neutropenija

- Broj neutrofila u krvi manji od $0.5 \times 10^9/l$ i povišenje tjelesne temperature iznad $38.5^\circ C$

**ŽIVOTNO UGROŽAVAJUĆE STANJE
INDIKACIJA ZA HITAN BOLNIČKI
PRIJEM!**

Liječenje leukopenije i neutropenije

- Hematopoetski – granulocitni faktor rasta (G-CSF) **FILGRASTIM (Neupogen)**
 - s.c., jednom dnevno, do zadovoljavajućeg porasta broja leukocita u krvi
 - **najčešće neželjene posljedice:** bol u kostima, koja se ako je jačeg intenziteta uspješno kupira nesteroidnim analgeticima
- Često se preventivno, a obavezno kod razvoja infekcije, uz leukopeniju i neutropeniju ordinira **antibiotik širokog spektra**

Trombocitopenija

- PRED APLIKACIJU KEMOTERAPIJE BROJ TROMBOCITA U KRVI NE SMIJE BITI MANJI OD $100 \times 10^9/L$
- Najčešće posljedica ordinacije kemoterapije
- Javlja se i u drugim stanjima koja se nerijetko viđaju u onkoloških bolesnika kao što su diseminirana intravaskularna koagulacija ili imuna ili trombotička trombocitopenijska purpura

- Opasnost od potencijalno teških krvarenja se javlja tek kod vrijednosti trombocita u krvi ispod $10-20 \times 10^{12}/l$ i tada je potrebno terapijski intervenirati

TERAPIJA IZBORA - **TRANSFUZIJA KONCENTRATA TROMBOCITA**

Anemija



- SMANJEN KAPACITET KRVI ZA PRIJENOS KISIKA
- Uobičajeno se stupanj težine anemije procjenjuje na osnovi vrijednosti hemoglobina (Hgb) u krvi
- Donja granica Hgb u krvi je 120 g/l

ANEMIJA JE NAJČEŠĆI HEMATOLOŠKI POREMEĆAJ U BOLESNIKA OBOLJELIH OD MALIGNIJE

Etiologija anemije

- gubitak krvi iz tumora gastro- ili genitourinarnog trakta
- anemija kronične bolesti
- citostatsko ili radijacijsko oštećenje koštane srži
- tumorska infiltracija koštane srži
- bubrežno oštećenje sa smanjenom produkcijom eritropoetina
- nedostatak željeza ili folata
- stanja hemolize (npr. DIK)

Posljedice anemije

- Značajno smanjena kvaliteta života bolesnika
- Istraživanja provedena na bolesnicima liječenim od **uznapredovalog karcinoma vrata maternice** pokazala su da **STUPANJ ANEMIJE NEGATIVNO KORELIRA S PREŽIVLJENJEM**
- **KOREKCIJA ANEMIJE NUŽNOST U LIJEČENJU I PRAĆENJU ONKOLOŠKIH BOLESNIKA**

Liječenje anemije

- Osnovno liječenje maligne bolesti
- Palijski zahvati zaustavljanja krvarenja
- Nadomjesna terapija deficita u prehrani (Fe, folati)
- Transfuzija krvi
- Ordinacija rekombinantnog eritropoetina (EPO)

Liječenje anemije eritropoetinom

- EPO se obično daje kod anemije izazvane citotoksičnim djelovanjem kemoterapije na progenitorske stanice u koštanoj srži ili kod smanjene produkcije eritropoetina zbog bubrežnog oštećenja (često kod kemoterapije sa derivatima platine)
- Uobičajeno doziranje je 150 U/kg s.c. 3 puta tjedno s postupnim povećanjem doze na 300 U/kg 3 puta tjedno

- Ne odgovaraju svi pacijenti na primjenu eritropoetina
- Odgovor se mjeri porastom vrijednosti hemoglobina i broja retikulocita u krvi